ARTIGO ORIGINAL

Efeito neuroprotetor do sulfato de magnésio em recém-nascidos abaixo de 32 semanas admitidos em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

Neuroprotective effect of magnesium sulfate in newborns below 32 weeks admitted to Neonatal Intensive Care Unit.

Ana Clara Barros Pinheiro[1]; Ana Luísa Tolentino Santos[1]; André Nascimento Campos[1]; Letícia Maia Duarte[1]; Marina Barbabela Grisolia de Oliveira[1]; Dr[a]. Síura Aparecida Borges Silva[2]; Prof. Dr[a]. Suzana Maria Pires do Rio[1*].

[1] Faculdade de Medicina de Barbacena.
[2] Maternidade Odete Valadares/Universidade de Itaúna.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ação do sulfato de magnésio (MgSO4) para neuroproteção de recém-nascidos (RN) com idade gestacional menor que 32 semanas. Métodos: Estudo de série de casos realizado através da coleta de dados de prontuários de neonatos de até 31 semanas e 6 dias, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de uma maternidade em Belo Horizonte, Minas Gerais, e de suas mães, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. A comparação das variáveis quantitativas foi realizada pelo teste qui-quadrado de Pearson e pelo teste exato de Fisher. O nível de significância (p) utilizado foi de 0,05. Resultados: Foram analisados 230 prontuários de neonatos prematuros e suas mães. 170 fizeram uso do MgSO4 anteparto e 60 não utilizaram. Os grupos foram homogêneos quanto às variáveis analisadas. Houve diferença quanto à via de parto (p=0,001) e indicação de interrupção da gestação (p=0,000). Foi realizada uma comparação interna no grupo de mães que usou MgSO4 relacionando via de parto e ocorrência de HPIV, não sendo observada diferença (p=0,480). A ocorrência de hemorragia peri-intraventricular (HPIV) foi significativamente menor no grupo tratado (p=0,020). Com relação à leucomalácia periventricular (LPV), não houve diferença com significância estatística (p=0,223). Quanto à duração da administração de MgSO4 (abaixo, acima ou igual a 4 horas), não houve diferença estatística relacionada à HPIV (p=0,562) e à LPV (p=0,726). Conclusão: Foi encontrada uma correlação positiva entre o uso de MgSO4 e a atenuação ou ausência da HPIV. Não houve associação entre o uso de MgSO4 e presença de LPV.

Palavras-chave: Sulfato de magnésio, prematuridade, neuroproteção.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the action of magnesium sulfate (MgSO4) in neuroprotection of newborns with gestational age below 32 weeks. Methods: Case series study carried out through data gathering of medical records of newborns up to 31 weeks and 6 days, admitted to a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of a maternity in Belo Horizonte, Minas Gerais, and its respective mothers, between January 2014 and December 2016. The comparison of quantitative variables was carried out by Pearson's chi-squared test and by Fisher's exact test. The level of significance (p) used was 0,05. Results. 230 medical records of preterm newborns and its mothers were analyzed. 170 used MgSO4 antepartum and 60 didn't. The groups were homogenous about the analyzed variables. However, difference was found between the groups concerning mode of delivery (p=0,001) and indication of pregnancy interruption (p=0,000). An internal comparison was carried out in the MgSO4 group concerning mode of delivery and peri-intraventricular hemorrhage (PIVH), with no difference being observed (p=0,480). The occurrence of PIVH was significantly smaller in the treated group (p=0,020). In terms of periventricular leukomalacia (PVL), there was no difference with statistical meaning (p=0,223). Concerning the timing of administration of MgSO4 (below or above 4 hours), there was no statistical difference related to PIVH (p=0,562) and PVL (p=0,726). Conclusion: A positive correlation between the use of MgSO4 and attenuation or absence of PIVH was found. There was no association between the use of MgSO4 and the presence of PVL.

Keywords: *Magnesium sulfate, prematurity, neuroprotection.*

*Autor para correspondência: Rua Herval nº 515, apartamento 1201, Serra, Belo Horizonte – MG. E-mail: suzanario@terra.com.br Telefone: (31) 99131-6176

INTRODUÇÃO

A maior causa de mortalidade infantil no Brasil são as condições perinatais, principalmente associadas à prematuridade.[1] Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil é o décimo país com maior número absoluto de nascimentos prematuros, com uma taxa de 9,2 a cada 100 nascidos vivos.[2] A maior sobrevida dessas crianças, associada aos avanços da medicina perinatal, é acompanhada por aumento expressivo da incidência de complicações, dentre elas, a hemorragia intracraniana peri-intraventricular (HPIV) e a lesão de substância branca.[1,3,4,5]

A HPIV desenvolve-se pela imaturidade da matriz germinativa, onde observa-se a presença de vasos de pequena espessura, formados somente por tecido endotelial. Alterações do fluxo sanguíneo cerebral e aumento da pressão arterial sistêmica podem resultar na ruptura desses vasos, acarretando a HPIV.[6,7] Seu diagnóstico é dado principalmente pela ultrassonografia transfontanelar (USTF), que apresenta alta sensibilidade e especificidade. Tal condição pode evoluir com sequelas de graus variados, como a paralisia cerebral (PC), deterioração intelectual, convulsões, cegueira e surdez, sendo mais frequentes nas HPIV de graus III e IV.[5,7,8]

A leucomalácia peri-ventricular (LPV) refere-se à necrose da substância branca.[7] Na USTF, percebe-se um aumento da ecodensidade peri-ventricular que, progressivamente dá lugar ao desenvolvimento de micro ou macrocistos coalescentes.[7]

O sulfato de magnésio ($MgSO_4$) é indicado para o tratamento das crises convulsivas associadas ao quadro de eclampsia. No caso da prematuridade, sua principal função é a neuroproteção fetal, quando administrado em mulheres com risco iminente de parto prematuro ou parto prematuro eletivo.[9] Íons de magnésio estariam envolvidos na manutenção da integridade da membrana celular e em vários processos intracelulares.[10] Há evidências de que o magnésio diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias e radicais livres produzidos durante a reperfusão hipóxico-isquêmica. Além disso, o $MgSO_4$ possui efeitos hemodinâmicos benéficos, como o aumento da perfusão cerebral e a estabilização da pressão sanguínea no neonato.[11]

OBJETIVO

Avaliar os efeitos neuroprotetores do sulfato de magnésio em recém-nascidos pré-termo menores de 32 semanas, nascidos em uma maternidade pública, referência em alto risco neonatal, de Minas Gerais.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de série de casos que utilizou dados de prontuários de todos os recém-nascidos menores de 32 semanas e de suas respectivas mães, admitidos na Unidade de terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de uma maternidade de alto risco perinatal em Belo Horizonte, Minas Gerais, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016, totalizando 303 prontuários. A idade gestacional de nascimento foi determinada, na maioria dos casos, pela ultrassonografia de primeiro trimestre ou pela data da última menstruação. Entre as parturientes que utilizaram o $MgSO_4$, todas receberam uma dose de ataque de 4g, via endovenosa, seguida ou não de dose de manutenção de 2g por hora até o parto. O período entre a administração do sulfato de magnésio e o parto variou de 30 minutos a 12 horas e foram seguidas as recomendações do Guideline Australiano publicado em 2010 para o uso do $MgSO_4$, conforme descrito abaixo[12]:

- O medicamento deve ser administrado mesmo quando a expectativa do parto é menor do que 4 horas;
- O parto não deve ser protelado para a administração do $MgSO_4$ na presença de urgência obstétrica;
- As pacientes devem ser monitoradas (pulso, frequência respiratória, reflexo patelar e débito urinário) durante o uso da droga;
- A monitorização sérica de magnésio materno não precisa ser realizada quando o mesmo foi administrado unicamente para neuroproteção, considerando a baixa frequência de eventos adversos maternos nessa condição, exceto em pacientes com doença renal crônica;

O gluconato de cálcio a 10%, na dose de 1 g por via endovenosa, deve estar disponível em caso de eventual depressão respiratória materna.[12]

Os diagnósticos da HPIV e da LPV foram realizados por meio da ultrassonografia transfontanelar, realizada de rotina no 3º, 7º, 14º e 30º dias de vida, e posteriormente, mensalmente até a alta. O exame foi realizado com transdutor de 7,5 MHz na rotina e, eventualmente, de 10 MHz nos casos mais complexos.

As HPIV foram classificadas de acordo com sua gravidade, segundo Papille, em graus I, II, III e IV, sendo que as de graus III e IV são as de pior prognóstico, com maior risco de hidrocefalia e sequelas.[13]

A medida da neuroproteção foi dada pela frequência da ausência de lesão neurológica entre os recém-nascidos que utilizaram a medicação.

Foram excluídos da pesquisa gestantes com idade gestacional inferior a 22 semanas, portadoras

de fetos com malformações, gestantes que usaram $MgSO_4$ previamente durante a gestação e gestações gemelares.

O *software* StataTM 9.2 foi utilizado para a análise estatística. Foram calculadas medidas de tendência central e dispersão de variáveis quantitativas e frequências relativas e absolutas das variáveis qualitativas. A existência de relação entre as variáveis qualitativas foi medida pelos testes de qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Foram considerados significativos valores de $p \leq 0.05$. A existência de relação entre variáveis qualitativas e quantitativas foi medida pelos testes U de Mann-Whitney e de Kruskal Wallis.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Brasil, sob o parecer nº 1.582.745 (Anexo 1).

RESULTADOS

Foram analisados 303 prontuários, correspondendo a todos os neonatos admitidos na UTIN no período de estudo. Setenta e três foram excluídos, segundo critérios de exclusão previamente estabelecidos, permanecendo 230 para análise. Desses, 170 constituíram o grupo cujas gestantes utilizaram o $MgSO_4$ e 60 constituíram o grupo que não utilizou $MgSO_4$.

A idade das gestantes que utilizaram o $MgSO_4$ variou de 13 a 46 anos (média de 27,55 ± 7,26) e de 16 a 44 anos no grupo que não utilizou $MgSO_4$ (média de 28,01 ± 7,66), não havendo diferença entre os grupos.

A idade gestacional variou entre 23 e 31 semanas (média de 28,65 ± 2,03) e 22 e 31 semanas (média de 28,38 ± 2,42), respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa (p=0,644).

Com relação à paridade e tempo de rotura de membranas a frequência foi similar nos dois grupos, predominando as gestantes primíparas (50,59% e 55%, respectivamente) e na maioria dos casos a rotura das membranas foi realizada durante o parto (78,34% e 69,09%, respectivamente). Nas duas situações mencionadas, não se observou diferença estatística (p=0,157 e p=0,409). As características maternas encontram-se descritas na Tabela 1.

Em relação à via de parto e indicação de interrupção da gestação, houve diferença com significância estatística entre os dois grupos (p=0,001 e p=0,000 respectivamente). Cesarianas predominaram no grupo de gestantes que fizeram uso do sulfato de magnésio. Entretanto, ao se fazer a comparação interna entre as mães que receberam $MgSO_4$, não houve diferença quando comparadas as vias de parto e a ocorrência de HPIV nos RN (p=0,480), conforme demonstrado na tabela 2.

Quanto às indicações de interrupção da gestação, no grupo tratado foram mais frequentes os distúrbios hipertensivos (58,79%): eclâmpsia, pré-eclâmpsia e HELLP Síndrome. Já no grupo que não utilizou $MgSO_4$, os distúrbios hipertensivos corresponderam apenas a 19,64% havendo uma maior variedade de indicação, tais como trabalho de parto prematuro (39,29%) e outras (41,07%).

Tabela 1. Caracterização da amostra em relação às características maternas e do parto.

Características	Usou $MgSO_4$ (n=170)	Não usou $MgSO_4$ (n=60)	p
Idade ┼	27,55 ± 7,26	28,01 ± 7,66	0,764
Paridade ⊥			
1	86 (50,59)	33 (55)	0,409
2 a 3	71 (41,76)	20 (33,33)	
Acima de 3	13 (7,65)	7 (11,67)	
Amniorrexe ⊥			
No ato	123 (78,34)	38 (69,09)	0,157
<18 horas	5 (3,18)	5 (9,09)	
≥18 horas	29 (18,47)	12 (21,82)	
Via de parto ⊥			
Normal/operatório	44 (25,88)	30 (50)	0,001
Cesariana	126 (74,12)	30 (50)	
Indicação de interrupção ⊥			
Trabalho de parto prematuro	19 (11,52)	22 (39,29)	0,000
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia/HELLP	97 (58,79)	11 (19,64)	
Outros	49 (29,7)	23 (41,07)	
História prévia de parto prematuro ⊥			
Sim	15 (16,85)	4 (12,5)	0,562
Não	74 (83,15)	28 (87,5)	
┼ Média ± desvio-padrão ⊥ n (%)			

Tabela 2. RN de mães que receberam $MgSO_4$ e associação entre via de parto e HPIV.

Característica	Ausente		Graus I e II		Graus III e IV		p
Via de parto	n	%	n	%	n	%	
Normal/Fórcipe	31	25,82	10	33,33	3	42,86	
Cesariana	89	74,17	20	66,67	4	57,14	

Não houve diferença no peso de nascimento dos RN entre os dois grupos. Em relação ao sexo dos neonatos, a frequência foi similar, com leve predominância do sexo feminino entre gestantes que usaram sulfato de magnésio (52,07%).

A idade gestacional do grupo tratado variou de 23 a 31 semanas (média de 28,65 ± 2,03), enquanto a do grupo que não fez uso, de 22 e 31 semanas (média de 28,38 ± 2,42). O APGAR de primeiro e quinto minuto foi similar entre os grupos, não havendo diferença estatística entre eles (p=0,076 e p=0,092, respectivamente).

A ocorrência de óbito predominou no grupo que não fez uso de $MgSO_4$ (20%), enquanto no grupo $MgSO_4$ a frequência foi de 17,06%. Entretanto, essa diferença não foi significativa (p=0,609).

A HPIV foi mais comum no grupo que não utilizou

sulfato de magnésio quando comparado com o grupo de uso. As hemorragias de graus I e II ocorreram em 19,11% (30/170) nos RN cujas mães usaram $MgSO_4$ e em 24,07% dos RN (13/60) no grupo que não fez uso. As hemorragias graus III e IV foram mais frequêntes em RN do grupo que não fez uso, ocorrendo em 14,81% (8/60), enquanto no grupo de uso do $MgSO_4$, ocorreram em 4,46% (7/170). A diferença entre a ocorrência de HPIV entre o grupo de uso e o grupo que não fez uso foi significativa (p=0,020).

Em relação à LPV, observou-se no grupo que fez uso do $MgSO_4$, uma frequência de 5,7% (9/170), enquanto no grupo que não fez uso a frequência foi de 10,91% (6/60). Entretanto, esse resultado não apresentou significância estatística (p=0,223). As características neonatais estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Caracterização da amostra em relação ao resultado perinatal.

Características	Usou $MgSO_4$ (n=170)	Não usou $MgSO_4$ (n=60)	p
Idade gestacional ┼	28,65 ± 2,03	28,38 ± 2,42	0,644
Sexo ┴			
Feminino	88 (52,07)	30 (50)	0,783
Masculino	81 (47,93)	30 (50)	
Peso ┼	1099,37 ± 403,04	1110,65 ± 377,07	0,747
Intubação em sala de parto ┴			
Sim	93 (55,03)	34 (56,67)	0,827
Não	76 (44,97)	26 (43,33)	
Necessidade de VPP* ┴			
Sim	104 (62,28)	36 (60)	0,756
Não	63 (37,72)	24 (40)	
APGAR 1º minuto ┴			
1 a 6	79 (48,77)	35 (62,5)	0,076
7 a 10	83 (51,23)	21 (37,5)	
APGAR 5º minuto ┴			
1 a 6	19 (11,73)	12 (20,69)	0,092
7 a 10	143 (88,27)	46 (79,31)	
Óbito ┴			
Sim Não	29 (17,06) 141 (82,94)	12 (20) 48 (80)	0,609
Uso de surfactante ┴			
Sim	124 (72,94)	37 (61,67)	0,101
Não	46 (27,06)	23 (38,33)	
Ultrassonografia transfontanela de maior gravidade ┴			
Ausente	120 (76,43)	33 (61,11)	0,020
Graus I e II	30 (19,11)	13 (24,07)	
Graus III e IV	7 (4,46)	8 (14,81)	
Leucomalácia peri-ventricular ┴			
Sim	9 (5,7)	6 (10,91)	0,223
Não	149 (94,3)	49 (89,09)	

┼ Média ± desvio-padrão ┴ n (%)
* Ventilação com pressão positiva

Como não existe, até o momento, uma padronização definitiva em relação ao tempo necessário de utilização neonatal do $MgSO_4$ para maior efeito neuroprotetor, foi realizada comparação entre tempo de uso abaixo, acima ou igual a 4 horas e a ocorrência de lesão neurológica, não sendo encontrada nenhuma diferença significativa, segundo demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4. Tempo de uso de MgSO4 até o parto e ocorrência de HPIV e LPV.

Característica	Acima ou igual a 4 horas		Abaixo de 4 horas		p
	n	%	n	%	
Ultrassonografia transfontanela de maior gravidade					
Ausente	72	73,47	46	82,14	0,562
Graus I e II Graus III e IV	21 5	21,43 5,1	8 2	14,29 3,57	
Leucomalácia peri-ventricular					
Não	93	94,9	53	92,98	0,726
Sim	5	5,1	4	7,02	

DISCUSSÃO

A menor ocorrência de HPIV em recém-nascidos prematuros foi mencionada, pela primeira vez, nas décadas de 1980 e 1990 em recém-nascidos cujas mães haviam apresentado pré-eclâmpsia e/ou eclâmpsia, quando comparados aos recém-nascidos de mesma idade gestacional, mas cujas mães não apresentaram pré-eclâmpsia.[14,15]

Em 1992 foi observada, pela primeira vez, a possibilidade do $MgSO_4$ reduzir HPIV em RN prematuros. No entanto, essa hipótese ainda estava associada a uma diminuição dos níveis de prostaglandinas, que ocorreria nos recém-nascidos de mães com pré-eclâmpsia por apresentarem uma condição fisiológica semelhante àqueles que utilizavam indometacina, um bloqueador da ciclo-oxigenase para fechamento do canal arterial.[16]

A ação neuroprotetora do $MgSO_4$ foi evidenciada em 1995 quando, numa coorte composta por 155.636 recém-nascidos de gestações simples com peso ao nascer abaixo de 1.500g, foi identificada uma redução significativa do risco de paralisia cerebral entre aqueles cujas mães haviam recebido $MgSO_4$ para tratamento de pré-eclâmpsia ou para inibição do trabalho de parto prematuro [7,1 versus 36%; odds ratio (OR) 0,14; intervalo de confiança (IC) 0,05-0,51]. Esta associação persistiu após controle de múltiplos fatores de confundimento.[9]

Ainda no final da década de 1990 e início da década seguinte dois estudos observacionais desviaram o foco da ação do $MgSO_4$ porque não encontraram redução de HPIV e de PC com a utilização da droga.[17,18] No entanto, entre 2002 e 2008, alguns ensaios randomizados controlados que estudaram o efeito neuroprotetor do MgSO4, demonstraram que ele reduzia a ocorrência de

HPIV e LPV e, consequentemente, da paralisia cerebral. Entre os mais significativos estão: o *Magnesium Sulphate For Prevention Of Eclampsia Trial* (Magpie) (2002), o *Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate* (ACTO$MgSO_4$) (2003), o PREMAG *trail* (2008) e o *Beneficial Effects Of Antenatal Magnesium Sulfate* (BEAM) *study* (2008).[19,20,21,22]

Em 2009, foram publicadas três metanálises relacionando o $MgSO_4$ para neuroproteção fetal com redução do risco de PC. Na revisão da Cochrane que abrangeu cinco estudos, os autores concluíram haver efeito neuroprotetor da droga, sem aumento de complicações maternas e que, para prevenir um caso de PC, o número necessário a ser tratado (NNT) seria de 63 gestantes. A revisão realizada por Conde-Agudelo e Romero concluiu que o $MgSO_4$ administrado a gestantes com risco de parto antes de 34 semanas reduzia o risco de paralisia cerebral e o NNT para prevenir um caso de PC com $MgSO_4$ seria 52. Em sua revisão Costantine e Weiner individualizaram as idades gestacionais. Quando utilizado antes de 32–34 semanas, ocorreram reduções significativas de paralisia cerebral e óbito. Nesse subgrupo, o NNT corrigido para prevenir um caso de PC entre os sobreviventes até 18–24 meses corrigido foi 56. Nos casos com randomização antes de 30 semanas, o NNT para prevenir um caso de paralisia cerebral até 18–24 meses de idade corrigida foi 46.[23,24,25]

Em 2016, nova metanálise demonstrou, também, o benefício e a segurança do uso do $MgSO_4$ como agente neuroprotetor para recém-nascidos prematuros reforçando seu uso até que uma alternativa mais segura seja descoberta.[26]

À partir dos novos dados da literatura, várias sociedades de ginecologia e obstetrícia como o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e a *Society for Maternal-Fetal Medicine*, em 2010, o *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) e a *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC) em 2011, o *Institute of Obstetricians and Gynaecologists of the Royal College of Physicians of Ireland* em 2013 e, mais recentemente, a Organização mundial de saúde (OMS) em 2015, passaram a preconizar o uso anteparto do $MgSO_4$ para neuroproteção de neonatos cujas gestações foram interrompidas prematuramente.[27,28,29,30]

Com base nessas evidências e considerando o elevado número de nascimentos de prematuros abaixo de 32 semanas na maternidade de referência, foi conduzido este estudo retrospectivo com o objetivo de confirmar não apenas o efeito neuroprotetor do $MgSO_4$, mas, também, se a sua utilização estava sendo realizada de acordo com o protocolo da maternidade.

Para garantir a homogeneidade da amostra foram observadas as seguintes variáveis: idade materna, paridade, presença de membranas rotas, idade gestacional, dose e tempo de utilização do sulfato de magnésio, via de parto, indicação da resolução da gestação, peso de nascimento, APGAR de 1º e 5º minuto, sexo do recém-nascido, necessidade de intubação em sala de parto e de VPP. À exceção da via de parto e da indicação da interrupção da gestação as demais variáveis não apresentaram diferença estática.

O objetivo da administração do magnésio é dobrar o nível sérico materno. A dose e o tempo de uso do $MgSO_4$ nesta amostra foram semelhantes ao recomendado pela literatura: dose de ataque de 4g e dose de manutenção de 2,0g/hora por até 12 horas e/ou parto, não ultrapassando o limite de 24 horas. Esta amostra apresentou um percentual de uso do $MgSO_4$ de 73,9% (170/230), número semelhante ao estudo australiano onde 74% de gestantes fizeram uso antenatal da droga (142/191).[19] Observou-se que, quando não utilizado, em vários casos isto deveu-se à internação da gestante já em trabalho de parto avançado. Nos demais casos, acredita-se que tal fato ocorreu porque membros da equipe médica ainda não estavam adaptados ao novo protocolo. No entanto, esta percepção não foi estatisticamente avaliada.[22,31,32]

A literatura ainda não conseguiu estabelecer um tempo, minimamente necessário, para que o efeito neuroprotetor do $MgSO_4$ seja alcançado. Em nossa amostra não foi observada diferença quanto à duração de seu uso (até 4 horas ou acima desse intervalo) na ocorrência de HPIV e/ou sua gravidade (p=0,562). O tempo mínimo entre o uso e o nascimento variou de 30 minutos a 12 horas. Semelhantemente, um estudo de 2014 que teve como objetivo avaliar se a duração de uso do $MgSO_4$ teria repercussões sobre a ocorrência de PC e efeitos adversos neonatais e maternos, não demonstrou associação entre estas variáveis.[12,33]

A literatura apresenta resultados de estudos com idades gestacionais diversas, alguns atingindo até 37 semanas. Sabe-se que o risco de PC é maior em idades gestacionais precoces, embora tais nascimentos ocorram em menor número. A utilização de $MgSO_4$ em idades gestacionais mais estreitas até 34 semanas tem o potencial de aumentar substancialmente o uso excessivo de $MgSO_4$ para mulheres com ameaça de trabalho de parto prematuro. Portanto, seguindo as orientações da SOGC e do *Institute of Obstetricians and Gynaecologists of the Royal College of Physicians of Ireland*, os autores optaram por focar a atenção apenas no grupo de prematuros abaixo de 32 semanas com objetivo de encontrar um equilíbrio para a utilização adequada de $MgSO_4$. Nesta amostra, os dois grupos não apresentaram diferença em

relação à idade gestacional.[28,34]

Os resultados do presente estudo demonstraram que o uso do $MgSO_4$ antenatal em parturientes abaixo de 32 semanas associaram-se significativamente com a redução da HPIV ($p<0,026$) corroborando os dados da literatura, embora nem todos tenham observado o mesmo desfecho.[19,20,21,41]

Haviam, no entanto, duas questões a serem resolvidas: os grupos apresentavam diferença estatisticamente significativas quanto à via de parto e à indicação principal da resolução da gravidez.

Com relação à via de parto, 74,12% das pacientes que utilizaram o $MgSO_4$ tiveram seus partos por cesariana, enquanto entre aquelas que não utilizaram 50% dos partos foram por cesariana e as 50% restantes por via vaginal ($p<0,001$). Considerando que este poderia ser um viés nos resultados do estudo, os autores buscaram elucidar esta questão na literatura. Embora os dados não sejam consistentes quanto ao efeito da via de parto sobre a HPIV, sabe-se que durante o trabalho de parto ocorre compressão do polo cefálico com consequente aumento da pressão venosa central que, por sua vez, poderia facilitar a HPIV. Foram identificados dois estudos (uma coorte prospectiva com 254 RN e um estudo retrospectivo com 218 RN, respectivamente). Em ambos, foram identificados maior ocorrência de HPIV entre aqueles que nasceram por via vaginal.[35,36] Entretanto, revisão sistemática realizada em 2012 não conseguiu demonstrar aumento de HPIV entre os RN que nasceram por via vaginal quando comparados àqueles que nasceram por cesariana, embora a amostra fosse pequena.[37] Outros dois estudos retrospectivos com amostras bem maiores (937 RN abaixo de 1.500g e uma coorte de 20.231 RN entre 24 e 34 semanas, respectivamente) não identificaram diferença na ocorrência de HPIV quanto à via de parto.[38, 39]

Considerando os dados da literatura e a diferença encontrada na amostra deste estudo, optou-se por realizar uma comparação interna entre os recém-nascidos cujas mães utilizaram o $MgSO_4$, relacionando a ocorrência de HPIV e a via de parto (cesariana x parto vaginal), que não demonstrou diferença estatisticamente significativa ($p=0,480$).

Com relação à resolução da gravidez, os distúrbios hipertensivos (eclâmpsia, pré-eclâmpsia e HELLP Síndrome) foram, no grupo tratado, a principal indicação. Já no grupo que não fez uso de $MgSO_4$, trabalho de parto prematuro (39,29%) e outras (41,07%) foram as indicações prevalentes. Essa diferença, provavelmente, ocorreu porque, nas situações dos distúrbios hipertensivos, a via alta é mais utilizada levando-se em conta o quadro materno/fetal, além de contraindicação para a indução do trabalho de parto tais como: prematuridade extrema, colo desfavorável, entre outras. Além disso, neste grupo de pacientes, a utilização do $MgSO_4$ é indicada não só com o intuito de neuroproteção fetal, mas como tratamento profilático da eclampsia. Já no grupo que não fez uso de sulfato de magnésio, a via vaginal foi prevalente, provavelmente por impossibilidade do uso do $MgSO_4$ devido a trabalho de parto avançado à admissão, ou mesmo por falta de uma rotina da equipe durante a implantação do protocolo, por não se tratar de um distúrbio hipertensivo. A literatura apresenta, também, divergência quanto a inclusão de pacientes com indicação para receber o $MgSO_4$. No estudo MAGPIE, todas as pacientes tinham o diagnóstico de pré-eclâmptica.[40]

Outros quatro ensaios clínicos tiveram como principal indicação para o uso do $MgSO_4$ trabalho de parto prematuro e rotura prematura pré-termo de membranas. Independentemente da indicação, os estudos mostraram benefício do uso do magnésio na neuroproteção.[19,20,21,22,41]

Os resultados do presente estudo demonstraram que o uso do $MgSO_4$ antenatal em parturientes abaixo de 32 semanas associaram-se significativamente com a redução da HPIV ($p<0,026$) corroborando os dados da literatura, embora nem todos tenham observado o mesmo desfecho.[19,20,21,41]

A mesma associação não foi identificada para a ocorrência de LPV ($p=0,223$), embora, proporcionalmente, a sua ocorrência tenha sido bem maior. Acredita-se que que a baixa ocorrência do evento nesta amostra (apenas 15 casos correspondendo a 6,5%) tenha contribuído para este achado. Na literatura a incidência varia de um serviço para outro e é mais frequentemente encontrada em RN prematuros que sobrevivem mais dias e que apresentam distúrbios cardiorrespiratórios. A incidência pode variar de 7 a 34%. Taxas mais altas (68%) foram encontradas em RN de muito baixo peso e que sobreviveram por até 6 dias.[42] ZUPAN e COL. encontraram em RN entre 28 e 32 semanas uma incidência de 4,3% e de 16% abaixo de 28 semanas.[43] Acreditamos que, com a ampliação da amostra, a redução da LPV associada ao magnésio possa ser detectada de maneira significativa.[44]

Ainda persistem na literatura dúvidas sobre a ação neuroprotetora do magnésio. Sabe-se que ele atua em muitos processos intracelulares e suas ações incluem vasodilatação cerebral, redução das citocinas inflamatórias e/ou radicais livres de oxigênio e/ou inibição de influxo de cálcio nas células. Lembramos que o U.S. *Food and Drug Administration* (FDA), em 2013, alterou a classificação de risco gestacional da droga de A para D.[45]

Também, ainda precisam ser confirmadas a dose e a duração de uso e o momento ideal para ser

administrado obtendo-se assim o benefício máximo na gestação. No entanto, as evidências de sua eficácia em relação aos grupos controles e a possibilidade de prevenção de desfechos potencialmente graves como a HPIV, a LPV e a morte neonatal são motivos que incentivam o uso do $MgSO_4$ em todas as mulheres com iminência de parto prematuro, salvo nos casos onde existam contraindicações. A droga apresenta baixo risco em relação à mortalidade infantil, relativa segurança materna e a maioria dos obstetras estão acostumados com seu uso nos casos relacionados à prevenção e tratamento da eclâmpsia, o que corrobora para a justificativa de seu emprego para neuroproteção fetal. Até que outra droga possa substituí-lo com mais segurança, os autores deste estudo recomendam sua utilização nas maternidades através de protocolos que reproduzam as principais diretrizes internacionais existentes.

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou efeito neuroprotetor do sulfato de magnésio quando utilizado antes do parto em gestações abaixo de 32 semanas. A neuroproteção foi evidenciada pela redução dos casos de HPIV. Não houve diferença na ocorrência de LPV entre os grupos. Manter a utilização do $MgSO_4$ com objetivo de neuroproteção parece ser uma prática benéfica para o recém-nascido e deve ser estimulada em todos os serviços que atendam partos prematuros até que outra droga apresente a mesma eficácia, com menos riscos neonatais e maternos.

Conflito de interesse: Os autores declaram não ter conflito de interesse.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. MSc. Márcio Heitor Stelmo da Silva pelo auxílio na análise dos dados e ao Prof. Dr. Mauro Eduardo Jurno pela orientação na estruturação e montagem do texto.

REFERÊNCIAS

1. Vaz FAC. Mortalidade perinatal e neonatal. Rev Assoc Med Bras.1997; 43(1): 3.
2. Silveira MF, Matijasevich A, Horta BL, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA, et al. Prevalência de nascimentos pré-termo por peso ao nascer: revisão sistemática. Rev Saúde Pública. 2013; 47(5): 992-1000.
3. Dutra HS. Qualidade de vida em crianças nascidas de muito baixo peso e de extremo baixo peso [dissertação]. Universidade Federal de Juiz de Fora: UFJF; 2010.
4. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Von Dadelszen P. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. May Jogc. 2011 Mai; (258): 516-29.
5. Margotto PR. Hemorragia periventricular: hemorragia intraventricular no recém-nascido pré-termo. BolInformPediátr. Distrito Federal: HRAS; 1982.
6. Abreu LC, Souza AMB, Oliveira AG, Selestrin CC, Guerra MSB, Ferreira C et al. Incidência de hemorragia peri-ventricular em recém-nascidos pré-termo e a relação com o peso ao nascer. Rev Bras Crescimento Desenvolv Hum. 2007; 17(2): 24-30.
7. Guzman EA; Bertagnon JRD; Juliano Y. Frequência de hemorragia peri-intraventricular e seus fatores associados em recém-nascidos prematuros. Einstein (São Paulo). 2010; 8(3): 315-9.
8. Vries LS, Pierrat V, Duquennoy C, Haastert IC, Emst M, Guilley N. Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localized and extensive cystic periventricular leucomalacia. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2001 May; 84(3): 151–6.
9. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics. 1995; 95(2): 263-9.
10. Mildvan AS. Role of magnesium and divalent cations in ATP-utilizing enzymes. Magnesium. 1987; 6(1): 28-33.
11. Macdonald RL, Curry DJ, Aihara Y, Zhang ZD, Jahromi BS, Yassari R. Magnesium and experimental vasopasm. J Neurosurg. 2004; 100: 106-10.
12. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: National clinical practice guidelines. Adelaide: The University of Adelaide, 2010 [Acesso em: 2017 out 26]. Disponível em: http://www. adelaide.edu.au/ arch/MagnesiumSulphate2010.pdf.
13. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500gm. J Pediatr. 1978 Apr; 92(4): 529-34.

14. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Brown ER, Krishnamoorthy KS, Allred EN. Maternal toxemia and neonatal germinal matrix hemorrhage in intubated infants less than 1751 g. Obstet Gynecol. 1988; 72: 571–6.

15. Van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Keirse MJ, Ruys JH. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. J Perinat Med. 1987; 15(4): 333–9.

16. Kuban KCK, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. J Child Neurol. 1992; 7(1): 70–6.

17. Canterino JC, Verma UL, Visintainer PF, Figueroa R, Klein SA, Tejani NA. Maternal magnesium sulfate and the development of neonatal periventricular leucomalacia and intraventricular hemorrhage. Obstet Gynecol. 1999; 93(3): 396–402.

18. Weintraub Z, Solovechick M, Reichman B, A Rotschild, D Waisman, O Davkin et al. Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001; 85(1): F13–F17.

19. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 290(20): 2669-76.

20. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot MF et al. Magnesium sulfate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized, controlled PREMAG trial. Br J Obstet Gynaecol. 2007; 114(3): 310-8.

21. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PJ, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE et al . Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. Am J Obstet Gynecol. 2002 June; 186(6): 1111-8.

22. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med. 2008; 359(9): 895-905.

23. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2009: 200(6): 595–609.

24. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (1).

25. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a metaanalysis. Obstet Gynecol. 2009; 114(2 Pt 1): 354–64.

26. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines. Medicine(Baltimore). 2016 Jan; 95(1): e2451.

27. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Magnesium sulfate before anticipated premature birth for neuroprotection. Committee Opinion n 455. Obstet Gynecol. 2010 Mar; 115(3): 669-71

28. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Dadelszen P von. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. J Obstet Gynaecol Can. 2011 May; 33(5): 516-29.

29. Royal College of obstetrics & Gynaecologists. Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. Scientific Impact Paper. 2011 Aug; (29).

30. Lumbiganon P. Magnesium sulfate for women at risk of premature birth for neuroprotection of the fetus: RHL commentary. The WHO Reproductive Health; 2015.

31. Ow LL, Kennedy A, McCarthy EA, Walker SP. Feasibility of implementing magnesium sulphate for neuroprotection in a tertiary obstetric unit. Aust N Z j Obstet Gynaecol. 2012; 52(4): 356–60.

32. Gibbins KJ, Browning KR, Lopes VV, Anderson BL, Rouse DJ. Evaluation of the clinical use of magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. Obstet Gynecol. 2013; 121(2 Pt 1): 235–40.

33. McPherson JA, Rouse DJ, Grobman WA, Palatnik A, Stamilio DM. Association of Duration of Neuroprotective Magnesium Sulfate Infusion with Neonatal and Maternal Outcomes. Obstet Gynecol. 2014; 124(4): 749–55.

34. Clinical practice guideline antenatal magnesium sulphate for fetal neuroprotection Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland And Directorate of Strategy and Clinical Care Health Service

Executive Clinical Practice Guideline. Version 1.0 Date of publication: April 2013 Guideline No.23 Revision date: April 2015

35. Dani C, Poggi C, Bertini G, Pratesi S, Di Tommaso M, Scarselli G et al. Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Dec; 23(12): 1419-23.

36. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. Pediatrics. 2003 Jul; 112(1 Pt 1): 33-9.

37. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep; (9).

38. Durie DE, Sciscione AC, Hoffman MK, Mackley AB, Paul DA. Mode of delivery and outcomes in very low-birth-weight infants in the vertex presentation. Am J Perinatol. 2011 Mar; 28(3): 195-200.

39. Werner EF, Han CS, Savitz DA, Goldshore M, Lipkind HS. Health outcomes for vaginal compared with cesarean delivery of appropriately grown preterm neonates. Obstet Gynecol. 2013; 121(6): 1195-200.

40. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparingmagnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. BJOG. 2007; 114: 289–99.

41. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B et al. Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn with two-year neurologic outcome: results of the prospective PREMAG trial. Gynecol Obstet Fertil. 2008; 36: 278–88.

42. Paneth N, Rudelli R, Monte W, Rodriguez E, Pinto J, Kairam R et al. White matter necrosis in very low birth weight infants: neuropathologic and ultrasonographic findings in infants surviving six days or longer. J Pediatr. 1990; 116(6): 975–84.

43. Baud O, d'Allest AM, Lacaze-Masmonteil T, Nedelcoux H, Boithias C, Delaveaucoupet J et al. The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography. J Pediatr. 1998 May; 132(5): 813-7.

44. Rauf M, Sevil E, Ebru C, Yavuz S, Cemil C. Antenatal Magnesium Sulfate Use for Fetal Neuroprotection: experience from a tertiary Care Hospital in Turkey. Biomed res. 2017; 28(4): 1749-54.

45. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services. Magnesium Sulfate: drug safety communication – recommendation against prolonged use in preterm labor. 2013. [Acesso em: 2017 out 28]. Disponível em: http://www.fda.gov/cder/index.html